

## Elektronenstrahl macht die bisher besten Bilder vom Huntington-Protein

Elektronen ermöglichen, dass das Huntington-Protein, die Ursache der HK, mit höchster Auflösung sichtbar gemacht wird

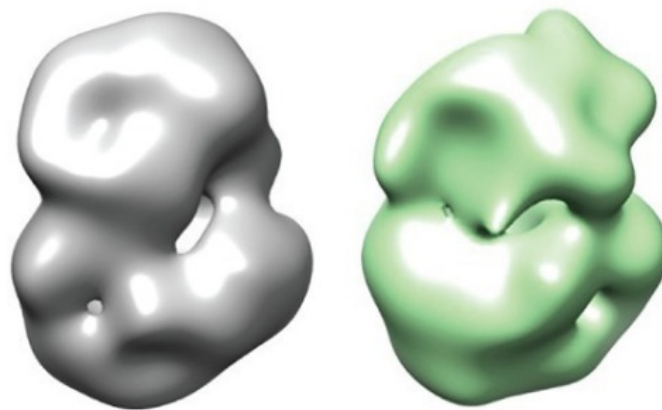
Von Tom Peskett 29. Dezember 2016 Bearbeitet von Professor Ed Wild  
Übersetzt von Michaela Grein Ursprünglich veröffentlicht am 20. Juni 2016

---

**D**ie Form eines Proteins herauszufinden, kann Wissenschaftlern dabei helfen, zu verstehen, wie es funktioniert, und was bei der Krankheit schief läuft. Huntingtin, das Protein, das die Huntington-Krankheit verursacht, war ein schwer zu fassendes Ziel. Eine aktuelle Studie, die Elektronenmikroskope verwendet, bietet einen verblüffenden Blick auf das Huntingtin und ebnet den Weg für die zukünftigen Arbeiten.

### Sehen heißt glauben

Proteine sind die Maschinen, die alle wichtigen täglichen Aufgaben ausführen, die unsere Zellen durchführen müssen. Die exakte 3D-Form oder **Struktur** eines Proteins gibt ihm die Fähigkeit, seine spezielle Aufgabe auszuführen.



*Diese Bilder aus der Forschungsarbeit zeigen das „normale“ Huntingtin-Protein (links) und die subtilen Unterschiede in der Struktur des mutierten Huntingtin-Proteins (rechts).*

*Quelle: Vijayvargia et al eLife 2016;5:e11184*

Huntingtin, das Protein, das die Huntington-Krankheit verursacht, hat einen „Schwanz“, bestehend aus einer Chemikalie namens Glutamin, einem der Proteinbausteine. Wenn der Schwanz übermäßig lang ist, aufgrund einer Mutation in der DNA-Blaupause für Huntingtin,

verursacht es die Huntington-Krankheit. Wir verstehen noch nicht genau, wie das zusätzliche Glutamin das Huntingtin von einem normal funktionierenden Protein zu einem verändert, das Schaden verursacht. Bisher haben Wissenschaftler dies vor allem durch das Studium versucht, was das Huntingtin macht, aber vielleicht würde es uns einige wichtige Hinweise geben, wenn wir Huntingtin **sehen** könnten.

## Warum wollen wir wissen, wie Huntingtin aussieht?

Es gibt zwei Hauptgründe, die dafür sprechen, herauszufinden, wie Huntingtin aussieht.

Erstens, wenn wir die Huntingtin-Struktur kennen, ist es wahrscheinlich, dass uns dies Hinweise darauf gibt, wie das normale Huntingtin funktioniert und wie dies bei der Huntington-Krankheit falsch läuft. Diese Informationen könnten verwendet werden, um die zukünftige Forschung zu lenken und den Entdeckungsprozess zu beschleunigen.

Zweitens, wenn wir sehr detaillierte Informationen über die Struktur von Huntingtin haben, könnte es möglich sein, Medikamente zu entwickeln, die auf das toxische „mutierte“ Huntingtin zielen würden.

## Warum ist es so schwer?

Proteine sind zu klein, um mit einfachen Methoden gesehen zu werden. Wenn man ein einzelnes Molekül des Huntingtin-Proteins vergrößern könnte, bis es leicht sichtbar ist, sagen wir auf die Größe einer Wassermelone, wäre das wie die Vergrößerung einer Wassermelone auf die Breite der USA. Selbst die besten verfügbaren Lichtmikroskope sind nicht annähernd stark genug, um ein einziges Huntington-Molekül zu sehen.

„Es scheint, dass Huntingtin flexibel ist - es wackelt gerne herum und nimmt verschiedene Formen an “

Da kommen die Elektronen zum Vorschein. Elektronen sind fast unvorstellbar kleine Teilchen, die die Kanten von Atomen umkreisen - und sie können in Mikroskopen eingesetzt werden. Während sich Licht um ein einziges Protein herum bewegt, es kaum bemerkt, fühlen Elektronen einen starken Stoß von dem Protein, der letztlich erkannt und verwendet werden kann, um ein Bild zu erzeugen. Also war ein Elektronenmikroskop das Instrument der Wahl für ein internationales Forscherteam unter der Leitung von Ihn Sik Seong von der Harvard Medical School, das die Struktur von Huntingtin betrachten wollte.

Zuerst haben sie Insektenzellen gentechnisch so verändert, dass sie menschliches Huntingtin produzieren. Dann waren sie in der Lage, das Huntingtin-Protein zu extrahieren und alle anderen Proteine zu entfernen, mit denen es in den Insektenzellen vermischt wurde. Das Huntingtin-Protein wurde dann auf ein kleines Metallgitter gesetzt und in ein

Elektronenmikroskop gegeben. Sie fotografierten das Gitter mit dem Elektronenmikroskop, was ihnen körnige Bilder mit kleinen weißen Objekten lieferte: ihr erster Blick auf die einzelnen Huntingtin-Moleküle.

## Huntingtin mag Yoga?

So weit so gut, aber die Forscher wurden mit einem anderen Problem konfrontiert. Wenn man die Bilder der einzelnen Huntingtin-Moleküle aufnimmt und sie Seite an Seite anordnet, würden sie alle etwas unterschiedlich aussehen. Um es anders auszudrücken, scheint es, dass Huntingtin flexibel ist - es wackelt gerne herum und nimmt verschiedene Formen an.

Um ihren Blick auf das Huntingtin zu verbessern, wandten sie sich einer Technik namens „Averaging“ (übersetzt: Durchschnittsbildung) zu, die von den meisten Elektronenmikroskop-Anwendern verwendet wird. Sie nutzten einen Computer, um etwa 10.000 Bilder von einzelnen Huntingtin-Molekülen zu kombinieren, um die am häufigsten vorkommenden Eigenschaften hervorzubringen. Dies gab ihnen eine viel bessere Vorstellung davon, wie ein „durchschnittliches“ Huntingtin aussieht. Dies wäre so ähnlich wie die Überlagerung vieler Bilder der Gesichter von Menschen - man verliert das Detail ihrer individuellen Ausdrücke, würde aber die wirklich wichtigen Merkmale beibehalten wie die Tatsache, dass jede Person zwei Augen, zwei Ohren und einen Mund hat.

Ihre endgültige 3D-Struktur zeigt, dass Huntingtin wahrscheinlich aus zwei „Armen“ besteht, die durch ein „Scharnier“ miteinander verbunden sind, das es ermöglicht, dass sich die Arme biegen und einander berühren und etwas erzeugen, das insgesamt einer Kugel ähnelt. Als die Forscher die Strukturen von normalem und mutiertem Huntingtin verglichen, sahen sie einen kleinen Unterschied in der Form, was darauf hindeutet, dass die Huntington-Mutation die Huntingtin-Struktur auf subtile Weise beeinflusst.

In einem anderen Experiment verwendeten die Forscher eine Chemikalie, um eng benachbarte Regionen von Huntingtin zufällig damit zu verknüpfen. Auf der Suche nach den chemischen Verbindungen konnten sie erkennen, welche Regionen des Proteins wahrscheinlich nebeneinander sitzen. Sie fanden heraus, dass sich die Biegung der beiden Arme des Huntingtin verändert, wenn man die Anzahl der Glutamine im Huntingtin-Schwanz erhöht. Der Arm mit den Glutaminen kräuselte sich weniger und der andere Arm kräuselte sich mehr. Was dies genau bedeutet, ist noch nicht klar, aber es deutet darauf hin, dass eine kleine Veränderung in einem Teil des Proteins Konsequenzen für das Protein als Ganzes haben kann - eine potenziell wichtige Feststellung und eine, die dazu beitragen könnte, zu erklären, wie Glutamin verlängertes Huntingtin bei der Huntington-Krankheit verändert ist.



*Huntingtin hat offensichtlich ein Scharnier, das es erlaubt, sich selbst aufzurollen.*

## Einschränkungen und nächste Schritte

Huntingtin erweist sich als sehr schwierig, um damit zu arbeiten, so dass die Forscher eine Chemikalie verwenden mussten, um es zu stabilisieren, und eine andere Chemikalie, um es im Mikroskop sichtbar zu machen. Diese Chemikalien könnten die Struktur des Huntingtin leicht verändert haben und ihre Interpretation beeinflussen. Eine Möglichkeit, dies zu überwinden, besteht darin, Proteine in Eis einzubetten, wodurch die Notwendigkeit für diese anderen Chemikalien eliminiert wird, und zukünftige Experimente werden dieses Problem wahrscheinlich ansprechen.

Es ist auch hilfreich, daran zu erinnern, dass das Huntingtin in diesem Experiment gereinigt und in ein Reagenzglas gegeben wurde, so dass die Bandbreite an Formen, die Huntingtin im menschlichen Gehirn einnehmen kann, wo es mit anderen Proteinen interagiert, wahrscheinlich noch größer ist.

Was ist der nächste Schritt?

Diese Studie bietet einen spannenden Blick auf Huntingtin, aber es gibt noch eine Menge an Arbeit zu erledigen. Die Struktur, die von Seong und Kollegen gewonnen wurde, ist sicherlich nicht detailliert genug, um nützlich zu sein für die Gestaltung von Medikamenten gegen die Huntington-Krankheit. Allerdings werden moderne Elektronenmikroskope immer besser bei der Erfassung der Struktur von Proteinen, und zukünftige Studien zielen darauf ab, genau das mit Huntingtin zu machen. Eine detaillierte Kenntnis der Huntingtin-Struktur könnte entscheidend sein für das Verständnis, was bei der Huntington-Krankheit schief läuft. Jetzt fangen die Forscher an, den Vorhang vor Huntingtin zurückzuziehen.

---

*Die Autoren haben keinen Interessenkonflikt offenzulegen. [Weitere Informationen zu unserer Offenlegungsrichtlinie finden Sie in unseren FAQ ...](#)*

---

## GLOSSAR

**Huntingtin-Protein** Das Protein, das durch das Huntington-Gen hergestellt wird.

**Glutamin** Der Aminosäure-Baustein, der am Anfang des mutierten Huntingtin-Proteins zu oft wiederholt wird

**ALS** Eine fortschreitende Nervenkrankheit, bei der Bewegungsneuronen absterben.

---

© HDBuzz 2011-2020. Die Inhalte von HDBuzz können unter der Creative Commons Attribution-ShareAlike 3.0 Unported License frei verbreitet werden.

HDBuzz ist keine Quelle für medizinische Ratschläge. Für weiterführende Informationen siehe [hdbuzz.net](https://hdbuzz.net)

Erstellt am 7. November 2020 — Heruntergeladen von <https://de.hdbuzz.net/220>

Manche Textteile auf dieser Seite sind noch nicht übersetzt worden. Der Text wird unten in der Originalsprache angezeigt. Wir arbeiten daran, den gesamten Inhalt so schnell wie möglich zu übersetzen.